

血管内皮細胞の細胞死における転写因子 Ets-1の役割

著者	照山 和秀
号	1742
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/22128

氏 名（本籍）
てる 照 やま 山 かず 和 ひで 秀

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 7 4 2 号

学位授与年月日 平 成 13 年 3 月 26 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）内科学系専攻

学 位 論 文 題 目 Role of transcription factor Ets-1 in the
apoptosis of human vascular endothelial cells
（血管内皮細胞の細胞死における転写因子 Ets-1
の役割）

（主 査）

論文審査委員 教授 山 田 章 吾 教授 佐 竹 正 延

教授 小 野 哲 也

論文内容要旨

研究目的

転写因子 Ets-1 は VEGF 等の血管新生誘導因子により誘導され、内皮細胞における血管新生調節因子として働いている。一方血管新生の様々な段階でアポトーシスに関与していることも示唆されている。今回私は Ets-1 がアポトーシスに関与しているかを明らかにするため、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて Ets-1 のアポトーシスに対する効果を分子生物学的に解析した。

研究方法

アデノウイルスを用いて HUVEC に intact の Ets-1 や dominant negative form を過剰発現させ、アポトーシスについて分析した。

研究結果

Ets-1 は無血清状態での HUVEC のアポトーシスを促進した。一方 Ets-1 の転写活性を阻害するとアポトーシスは抑制された。VEGF を無血清培地に加えるとアポトーシスは抑制されたが、Ets-1 の転写活性を阻害することでアポトーシスはさらに抑制された。また、Ets-1 によるアポトーシスはカスパーゼ阻害剤の添加で抑制された。DNA array を用いて Ets-1 により変動する遺伝子の発現を調べたところ、pro-apoptotic な作用を有するいくつかの遺伝子が誘導され、さらに anti-apoptotic な作用を有するいくつかの遺伝子の発現が抑制されていた。

結論

Ets-1 は apoptosis に関連する遺伝子群の発現の誘導を調節することにより、内皮細胞のアポトーシスを促進していると考えられた。

研究の意義・独創的な点

今回の研究から Ets-1 は内皮細胞に対して pro-apoptotic な効果を有することが初めて明らかとなった。内皮細胞における Ets-1 の pro-apoptotic な効果は、血管新生などにおける Ets-1 の機能をより詳細に理解する上で重要な知見であると思われた。

審査結果の要旨

研究目的

転写因子 Ets-1 は VEGF 等の血管新生誘導因子により誘導され、内皮細胞における血管新生調節因子として働いている。一方血管新生の様々な段階でアポトーシスが関与していることも示唆されている。今回私は Ets-1 がアポトーシスに関与しているかを明らかにするため、ヒト臍帯脈静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて Ets-1 のアポトーシスに対する効果を分子生物学的に解析した。

研究方法

アデノウイルスを用いて HUVEC に intact の Ets-1 や dominant negative form を過剰発現させ、アポトーシス誘導について分析した。

研究結果

Ets-1 は無血清状態での HUVEC のアポトーシスを促進した。一方 Ets-1 の転写活性を阻害するとアポトーシスは抑制された。VEGF を無血清培地に加えるとアポトーシスは抑制されたが、Ets-1 の転写活性を阻害することでアポトーシスはさらに抑制された。また、Ets-1 によるアポトーシスはカスパーゼ阻害剤の添加で抑制された。DNA array を用いて Ets-1 により変動する遺伝子の発現を調べたところ、pro-apoptotic な作用を有するいくつかの遺伝子が誘導され、さらに anti-apoptotic な作用を有するいくつかの遺伝子の発現が抑制されていた。

結論

Ets-1 は apoptosis に関連する遺伝子群の発現の誘導を調節することにより、内皮細胞のアポトーシスを促進していると考えられた。

研究の意義・独創的な点

今回の研究から Ets-1 は内皮細胞に対して pro-apoptotic な効果を有することが初めて明らかとなった。内皮細胞における Ets-1 の pro-apoptotic な効果は、血管新生などにおける Ets-1 の機能をより詳細に理解する上で重要な知見である。

以上本論文は学位に値すると審査判定された。